

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

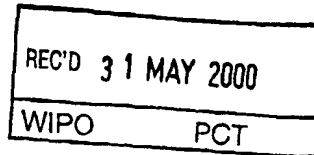
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT/EP 00/04417

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



EP 00/4417

Bescheinigung

Die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide"

am 29. Mai 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 16. März 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Nietiedt



Aktenzeichen: 199 24 818.4

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

A 9161

06.90

11/98

DE 199 24 818.4



Substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide,
5 Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von ischämischen Hirnerkrankungen.

Adenosin ist ein endogener Effektor mit zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit begrenzter Sauerstoff- und Substratversorgung wie z.B. bei Ischämie, Hirnschlag und Hirntrauma. Adenosin übt seine neuroprotektive Wirksamkeit im Wesentlichen über eine Unterdrückung präsynaptischer Glutamat-Freisetzung sowie eine Begrenzung postsynaptischer Depolarisation aus. Dadurch wird ein toxischer Calcium-Einstrom in postsynaptische Nervenzellen über NMDA-Rezeptoren verhindert. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin im
15 ZNS erhöht sich dramatisch unter ischämischen bzw. hypoxischen Bedingungen.

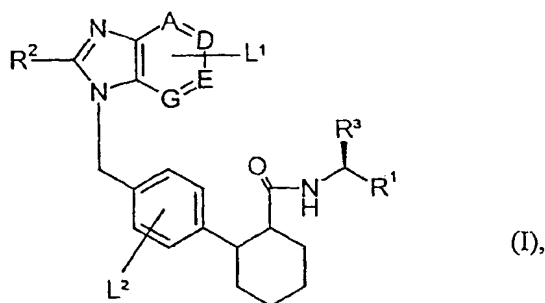
Verschiedene Hinweise deuten auf ein neuroprotektives, anticonvulsives, analgetisches und Schlaf-induzierendes Potential von Adenosinaufnahme-Hemmern, da sie die Eigeneffekte von Adenosin durch eine Hemmung seiner zellulären Rückaufnahme verstärken. Deshalb können Adenosinaufnahme-Hemmer in oraler oder intravenöser Applikation zur Vorbeugung und Behandlung von zerebraler Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödemen, Krämpfen, Epilepsie, Atemstillstand, Herzstillstand, Reye-Syndrom, zerebraler Thrombose, Embolie, Tumoren, Blutungen, Enzephalomyelitis, Hydroenzephalitis, Rückenmarksverletzungen, postoperative Hirnschäden, Verletzungen der Retina oder des optischen Nerns nach
20 Glaukom. Ischämie, Hypoxie, Ödem oder Trauma sowie in der Behandlung von Schizophrenie, Schlafstörungen und Schmerz eingesetzt werden (K.A. Rudolphi et al., *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews* 1992, 4, 364-369; T.F. Murray et al., *Drug Dev. Res.* 1993, 28, 410-415; T. Porkka-Heiskanen et al., *Science* 1997, 276, 1265-1268; P.J. Marangos, 'Adenosine in the Nervous System', Ed.: Trevor
25 30

Stone, Academic Press Ltd. 1991, 217-227; M.P. DeNinno, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 1998, 33, 111-120).

Adenosinaufnahme-Hemmer können auch zur Potenzierung der Wirkung von Nukleobase-, Nukleosid- oder Nukleotid-Antimetaboliten in der chemotherapeutischen Behandlung von Krebs und in der antiviralen (z.B. HIV) Chemotherapie eingesetzt werden (J.K. Buolamwini, *Current Med. Chem.* 1997, 4, 35-66).

Aus der EP-A-0 611 767 und der EP-A-0 725 064 sind Phenylcyclohexylcarbonsäureamide bekannt, die zur Behandlung von Atherosklerose bzw. Restenose eingesetzt werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und für CH-Gruppen oder Stickstoffatome stehen,

L¹ und L² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl stehen,

R¹ für die CH₂-OH-Gruppe steht, oder
für einen Rest der Formel CO-NR⁴R⁵ steht,

worin

5

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl
bedeuten,

R² für (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

10

für (C₁-C₈)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest NR⁶ unterbrochen ist,

für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 4- bis 8-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder

15

für einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel NR⁷ und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

wobei (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 4- bis 8-gliedrige, gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen Rest NR⁶ unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 4- bis 8-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR⁷ und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch einen Rest der Formel -NR⁸R⁹ substituiert sind,

20

25

worin

30

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten,

5 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten,

oder

10 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR^{10} enthalten kann,

worin

15

R^{10} : Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten,

und

20 R^3 für einen Phenyl-, Naphthyl-, Pyrimidinyl-, Pyridyl-, Furyl- oder Thienylring steht, wobei die Ringe gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy oder (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl substituiert sind,

25

und deren Salze.

30 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfon-

säure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich
10 ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

- (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl etc. stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 bzw. 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt:
15 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C₁-C₄). Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃).

- (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl etc., das durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, und das durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch
20 einen Rest der Formel -NR⁸R⁹ substituiert ist, steht beispielsweise für 1,3-Dihydroxy-prop-2-oxy-methyl, 2-Hydroxy-ethoxy-methyl, 2-Hydroxy-prop-1-oxy-methyl, 3-Hydroxy-prop-1-oxy-methyl, Morpholin-4-yl-methyl, Piperidin-1-yl-methyl, 2-Amino-ethyl, 2-Dimethylamino-ethyl, oder Diethylamino-methyl.

- 25 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl etc., das durch einen Rest NR⁶ unterbrochen ist, und das gegebenenfalls durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch einen Rest der Formel -NR⁸R⁹ substituiert ist, steht beispielsweise für N-(2-Hydroxy-ethyl)-aminomethyl, N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-aminomethyl oder N, N-Bis-(2-Hydroxy-ethyl)-aminomethyl.

Hydroxy-(C₁-C₆)-Alkyl oder Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Hydroxymethyl, 2-Hydroxy-ethyl, 2-Hydroxy-prop-1-yl, 3-Hydroxy-prop-1-yl, 3-Hydroxy-prop-2-yl, 2-Hydroxy-but-1-yl, 5-Hydroxy-pent-1-yl, und 6-Hydroxy-hex-1-yl. Bevorzugt ist 2-Hydroxy-ethyl.

(C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C₁-C₄). Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃).

(C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C₁-C₄). Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃).

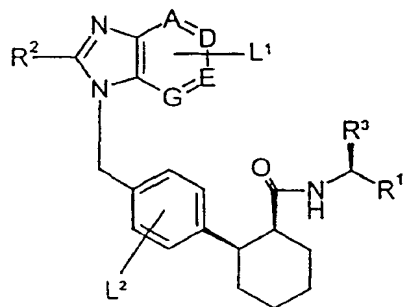
(C₁-C₃)-Cycloalkyl, (C₁-C₇)-Cycloalkyl etc. stehen im Rahmen der Erfindung für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

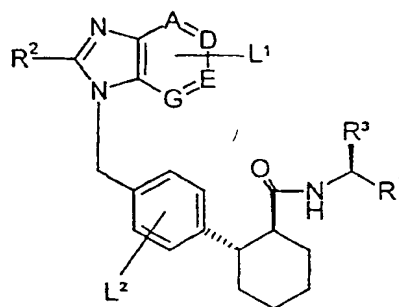
Ein über ein Stickstoffatom gebundener, 4- bis 8-gliedriger (bevorzugt 5- bis 7-gliedriger) gesättigter Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, oder 1H-Hexahydroazepin-1-yl

Ein 4- bis 8-gliedriger (bevorzugt 5- bis 7-gliedriger), gesättigter Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR⁷ und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Pyrrolidin-2-yl, 1-Methyl-pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrazolidin-1-yl, Piperidin-2-yl, 1-Isopropyl-piperidin-3-yl, Morpholin-2-yl, 4-Cyclohexyl-piperazin-1-yl, Thiomorpholin-3-yl, 1-Ethyl-1H-hexahydroazepin-3-yl, oder 4-Methyl-1H-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl. Dieser Heterocyclus kann über ein Ringkohlenstoff- oder ein Ringstickstoffatom an den Imidazolring gebunden sein.

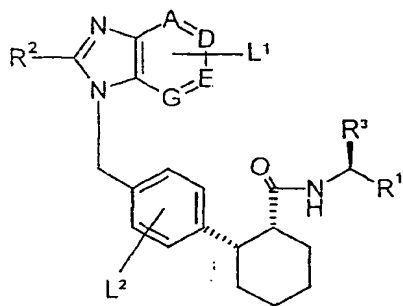
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in vier unterschiedlichen Konfigurationen (A) bis (D) vorliegen:



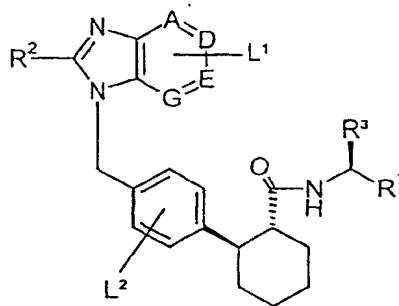
(A)



(B)



(C)



(D)

Bevorzugt ist die Konfiguration (D).

- 5 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher R^1 für einen Rest der Formel $CO-NR^4R^5$ steht.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

10

wobei

A, D, E und G jeweils für die CH-Gruppe stehen,

oder einer der Reste A, D, E und G ein Stickstoffatom bedeutet und die anderen jeweils für die CH-Gruppe stehen,

5 L^1 und L^2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,

R^1 für die $-\text{CH}_2\text{-OH}$ -Gruppe steht, oder
 für einen Rest der Formel $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ steht,
10 worin

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl bedeuten,

15 R^2 für $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl steht,
 für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest NR^6 unterbrochen ist,
 für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 5- bis 7-
20 gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder
 für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel NR^7 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

25 wobei $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 5- bis 7-gliedrige, gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, das durch einen Rest NR^6 unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 5- bis 7-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der
30

Formel NR^7 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, durch eine Hydroxyl-Gruppe und/oder durch einen Rest der Formel NR^8R^9 substituiert sind,

5 worin

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, Hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl bedeuten,

10 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl bedeuten,

oder

15 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR^{10} enthalten kann,

20 worin

R^{10} Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl bedeuten,

und

25

R^3 für einen Phenylring steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist,

30 und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
wobei

A, D und E jeweils für die CH-Gruppe stehen,

5

G für ein Stickstoffatom oder für die CH-Gruppe steht,

L¹ und L² für Wasserstoff stehen,

10 R¹ für die -CH₂-OH-Gruppe steht, oder
für einen Rest der Formel -CO-NR⁴R⁵ steht,

worin

15 R⁴ und R⁵ Wasserstoff bedeuten,

R² für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, oder
für einen 4-R⁷-Piperazin-1-ylrest steht

20

wobei (C₁-C₄)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, durch eine Hydroxyl-Gruppe oder durch einen Rest der Formel -NR⁸R⁹ substituiert ist,

25

worin

R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl bedeuten,

30

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl bedeuten,

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinrest bilden,

5 und

R^3 für einen Phenylrest steht,

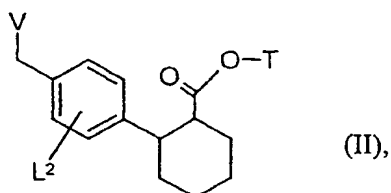
und deren Salze.

10

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

15



(II),

in welcher

L^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

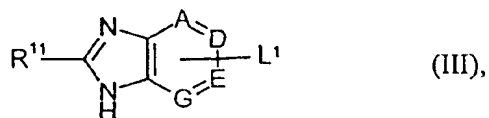
20

T für (C_1-C_4) -Alkyl, vorzugsweise für Methyl oder tert. Butyl steht,

und

25 V für eine typische Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom steht,

zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

5

A, D, E, G und L¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

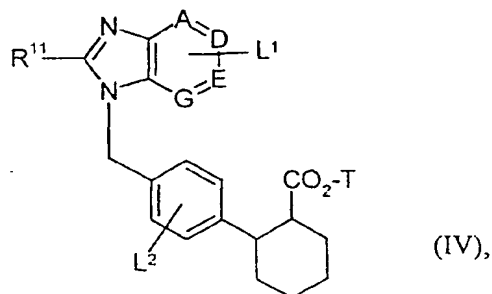
10

R¹¹ die in Anspruch 1 aufgeführte Bedeutung von R² hat, wobei Amino- und Hydroxyfunktionen gegebenenfalls durch typische Amino- bzw. Hydroxy-schutzgruppen blockiert sind,

in inerten Lösemitteln, in Abhängigkeit der Definition von R¹¹ gegebenenfalls in

15

Anwesenheit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



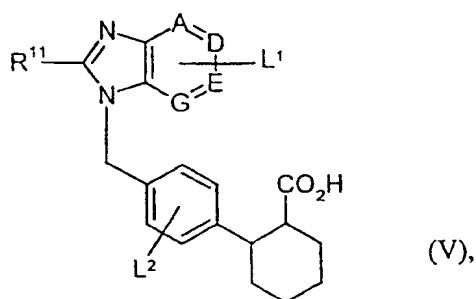
in welcher

20

R¹¹, A, D, E, G, L¹, L², und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

in einem nächsten Schritt mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (V)



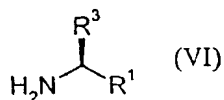
5 in welcher

R¹, A, D, E, G, L¹ und L² die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

10

und abschließend nach bekannten Methoden mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

15

R¹ und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln umgesetzt,

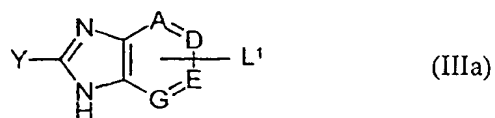
20

und gegebenenfalls im Fall daß R¹ eine der oben aufgeführten Schutzgruppen trägt, diese entweder bei der Hydrolyse zu den Säuren (IV) -> (V) oder nach Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) nach üblichen Methoden abspaltet,

oder

[B] im Fall, daß R^2 für einen direkt über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen, gesättigten Heterocyclus steht,

zunächst die oben aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa)



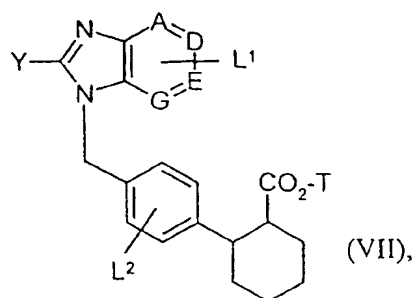
in welcher

A, D, E, G und L^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

Y für Halogen oder Mesyl, vorzugsweise für Chlor, Brom oder Mesyl steht,

in inerten Lösemitteln in die entsprechenden Verbindungen der Formel (VII)



in welcher

Y, A, D, E, G, L¹, L² und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

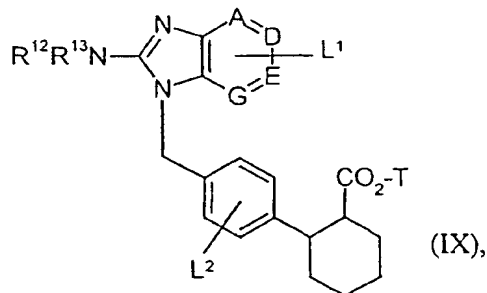
5 in einem nächsten Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

10 R¹² und R¹³ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus gemäß der Definition von R² bilden,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



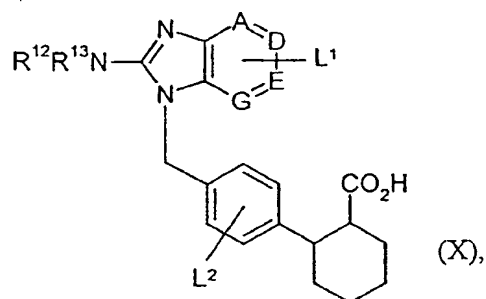
15

in welcher

A, D, E, G, L¹, L², R¹², R¹³ und T die oben angegebene Bedeutung haben,

20 umsetzt.

in den nächsten Schritten, wie unter [A] beschrieben durch Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (X)



in welcher

A, D, E, G, L¹, L², R¹² und R¹³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

überführt,

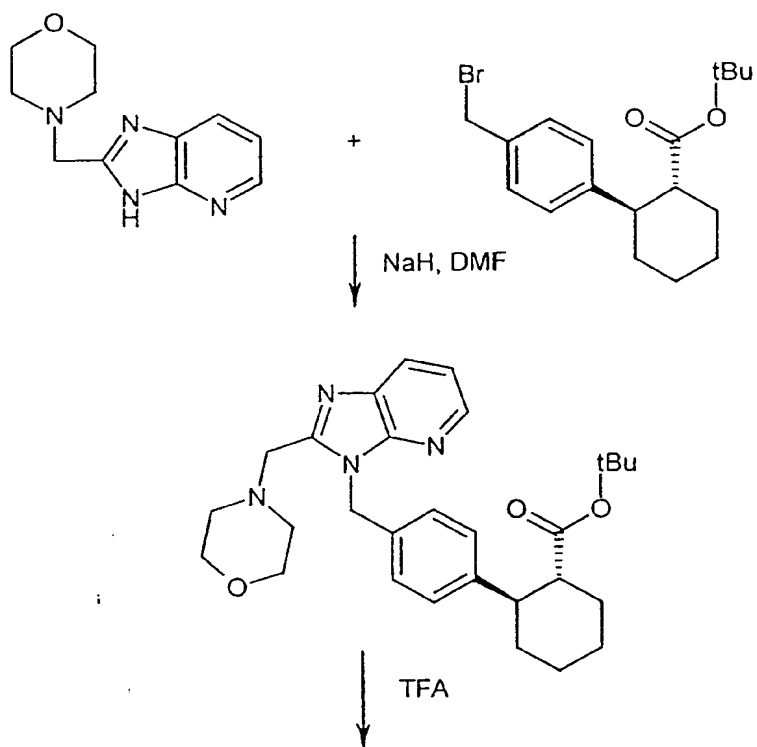
und abschließend nach bekannten Methoden zur Herstellung von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

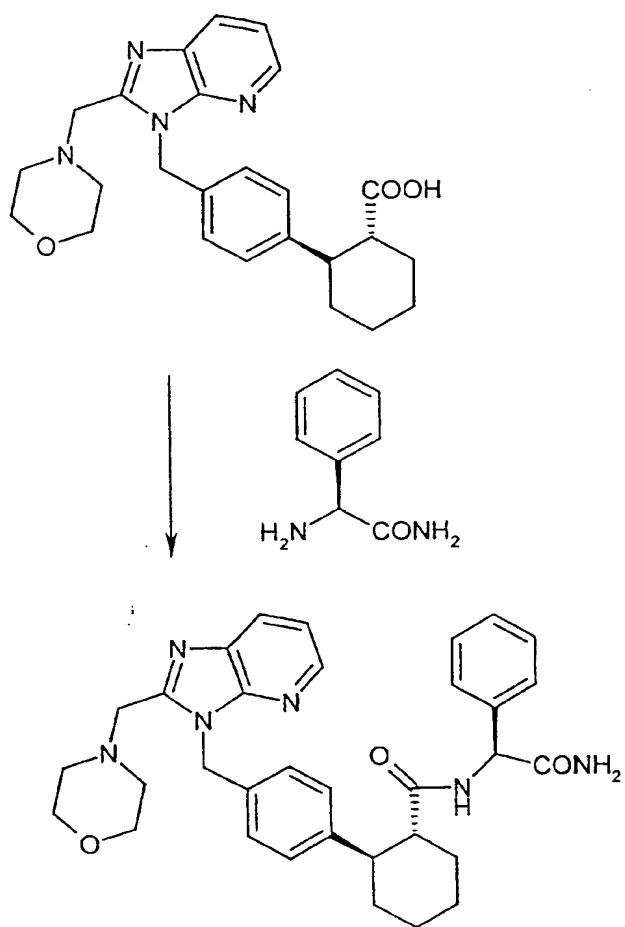
10

umsetzt.

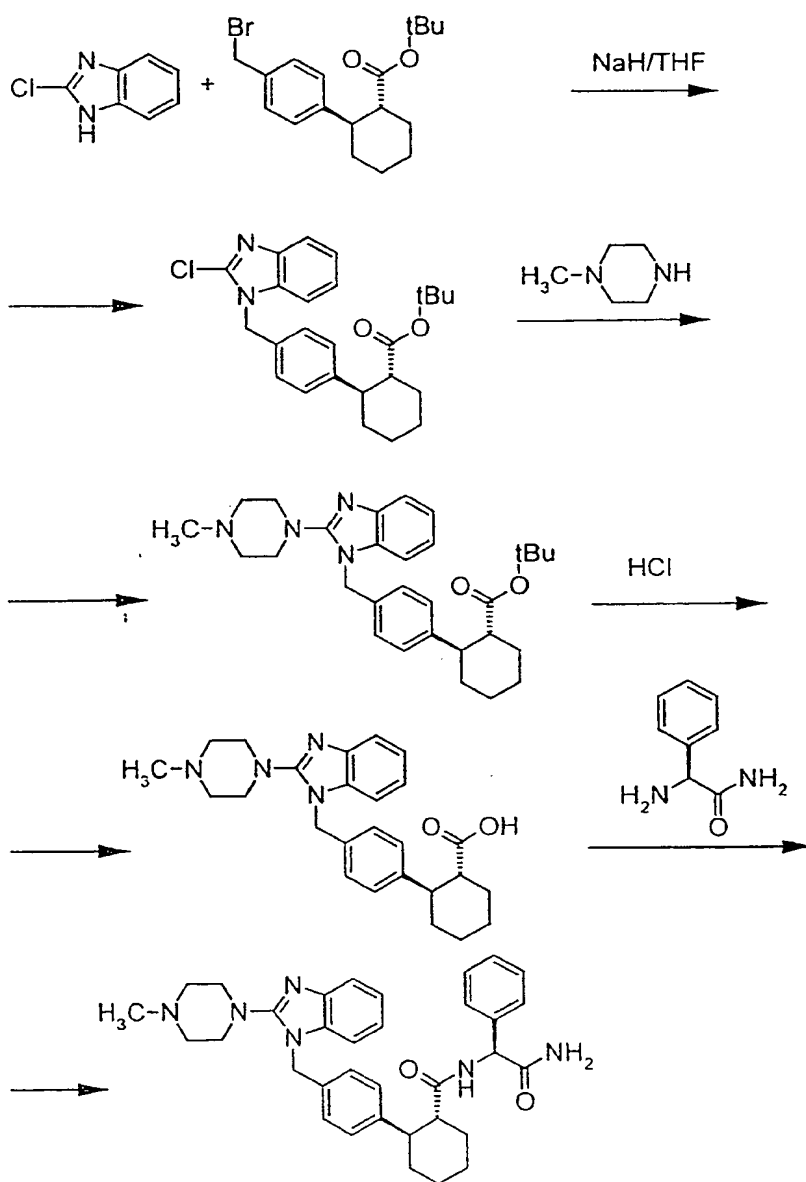
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]





[B]



Aminoschutzgruppe im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, 1,1-Dimethylethoxycarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Menthylloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl oder 4-Nitrophenyl. Bevorzugte Schutzgruppe für die $-NH_2$ -Gruppe ist Phthalimid. Bevorzugte Schutzgruppen für Monoamine sind Benzyloxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man beispielsweise unter hydrogenolytischen, sauren oder basischen Bedingungen, bevorzugt mit Säuren, wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure oder Trifluoressigsäure in inerten Lösemitteln wie Ether, Dioxan und Methylenchlorid arbeitet.

Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.Butyl-dimethylsilyl, tert.Butyldiphenylsilyl, Trimethylsilylethoxycarbonyl, Benzyl, Triphenylmethyl (Trityl), Monomethoxytrityl (MMTr), Dimethoxytrityl (DMTr), Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert.Butyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-

Trichlorethoxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxymethyl, Methylthiomethyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]-methyl, 2-(Methylthiomethoxy)ethoxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, Benzoyl, N-Succinimid, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt ist tertiär Butyl-dimethylsilyl.

Die Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. durch Säure, Base oder durch Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid oder erfolgt bei der Hydrolyse der Carbonsäure.

10

Als Lösemittel für die Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Pyridin, Dimethylsulf-
oxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind für das Verfahren [A] (II) + (III) -> (IV) Diethylether, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

20

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin,

30

Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Triethylamin, Trimethylamin, Pyridin, Kalium-tert.butylat, DBU oder DABCO. Ganz besonders bevorzugt ist für den
5 Schritt [A] (II) + (III) -> (IV) ist Natriumhydrid.

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 Mol bis 10 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) ein.

10 Das erfindungsgemäße Verfahren (II) + (III) -> (IV) wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +60°C, bevorzugt von 0°C bis +60°C, durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren (II) + (III) -> (IV) wird im allgemeinen bei
15 Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Hydrolyse der Carbonsäureester erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösemitteln mit üblichen Basen behandelt, wobei die zunächst ent-
20 stehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden oder mit Säure im Falle der t-Butylester.

Als Basen eignen sich für die Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise
25 Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid eingesetzt.

Als Säuren eignen sich im allgemeinen Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Essigsäure oder deren Gemisch ggf. unter Zusatz von
30

Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der Tertiär-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

5 Als Lösemittel eignen sich für die Hydrolyse Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylformamid, Dichlormethan oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Wasser/Tetrahydrofuran, und im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure, 10 Dichlormethan sowie im Falle von Chlorwasserstoff Tetrahydrofuran, Diethylether oder Wasser.

Die Hydrolyse wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C durchgeführt.

15 Im allgemeinen wird die Hydrolyse bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

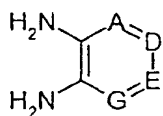
Bei der Durchführung der Hydrolysen wird die Base oder die Säure im allgemeinen 20 in einer Menge von 1 bis 100 mol, bevorzugt von 1,5 bis 40 mol bezogen auf 1 mol des Esters eingesetzt.

Als Hilfsstoffe für die Amidbildungen werden bevorzugt Kondensationsmittel eingesetzt. Bevorzugt werden hier die üblichen Kondensationsmittel wie Carbodiimide 25 z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2- 30 dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri-

(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, und als Basen Alkalicarbonate z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Ethylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin eingesetzt. Besonders bevorzugt ist die Kombination von
 5 EDC, N-Methylmorpholin und 1-Hydroxybenztriazol.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (IIIa), (VI) und (VIII) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar (vgl. EP-A-0 725 061, EP-A-0 725 064).

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind größtenteils neu und können hergestellt werden, indem man, im Fall, daß R^{11} nicht für einen direkt über N-gebundenen Heterocyclus steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



(XI),

15 in welcher

A, D, E, G und L^1 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

20



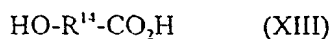
in welcher

25 R^{11} die oben angegebene Bedeutung hat,

unter Entfernung des Reaktionswassers, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Säure, vorzugsweise mit PPA, HCl und p-TsOH, umgesetzt (vgl. hierzu auch *J. Org. Chem.* 1941, 6, 25 ff und *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1991, 128, 255-259).

und im Fall, daß R¹¹ für einen der oben unter R² aufgeführten Reste steht, der gegebenenfalls auch eine Schutzgruppe trägt, Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

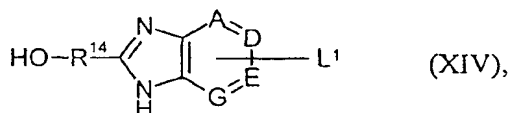
5



in welcher

10 R¹⁴ für (C₁-C₈)-Alkyl steht,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



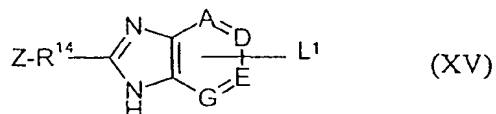
15 in welcher

A, B, D, G, R^{14} und L^1 die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln überführt,

20

anschließend die Hydroxygruppe durch Halogen, Mesylat oder Tosylat substituiert und somit die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



25 in welcher

R^{14} , A, D, E, G und L^1 die oben angegebene Bedeutung haben

und

Z für Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

5

herstellt, und diese mit Aminen der allgemeinen Formel (XVI)



10

in welcher

R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben,

15

umsetzt (vgl. hierzu auch J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 3406; J. Heterocycl. Chem. 1969, 759-60).

20

Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

25

30

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat,

Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, 5 Methylnpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Triethylamin, Trimethylamin, Pyridin, Kalium-tert.butylat, DBU oder DABCO.

10

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 Mol bis 10 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (XV) ein.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis +100°C, bevorzugt von -30°C bis +60°C, durchgeführt.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI), (XII), (XIII) und (XVI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIV) und (XV) sind teilweise neu und können beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), (V), (VII), (IX) und (X) und deren Salze sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Analoga ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum kombiniert mit einer guten Wasserlöslichkeit.

5 Sie können in oraler oder intravenöser Applikation zur Vorbeugung und Behandlung von zerebraler Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödemen, Krämpfen, Epilepsie, Atemstillstand, Herzstillstand, Reye-Syndrom, zerebraler Thrombose, Embolie, Tumoren, Blutungen, Enzephalomyelitis, Hydroenzephalitis, Rückenmarksverletzungen, post-operative Hirnschäden, Verletzungen der Retina
10 oder des optischen Nerven nach Glaukom, Ischämie, Hypoxie, Ödem oder Trauma sowie in der Behandlung von Schizophrenie, Schlafstörungen und Schmerz eingesetzt werden.

Aufgrund ihrer guten Wasserlöslichkeit eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders gut zur intravenösen Applikation.
15

Testsysteme

1. Bestimmung der Löslichkeit

20

Zur Löslichkeitsbestimmung wurde eine Fällungsmethode herangezogen:

10 mg der Testsubstanz werden in 50 µl DMSO vollständig gelöst (Stammlösung). Von dieser Lösung gibt man 20 µl in 2000 µl physiologische Kochsalzlösung. Diese
25 Lösung wiederum wird zur Equilibrierung bei 25°C im Thermomixer Comfort (Fa. Eppendorf) bei 1400 rpm 24 Stunden geschüttelt.

Die ausgefallenen Teile der Testsubstanz werden mit der Biofuge 15 Fa. Heraeus 5 min bei 14000 rpm abzentrifugiert. 1300 µl des Überstandes werden erneut mit der
30 Microfuge Fa. Beckmann bei 45000 rpm = 125000g zentrifugiert.

10 µl dieses Zentrifugationsüberstandes werden nun mit 1000µl DMSO verdünnt und diese Lösung an der HPLC gemessen. (Fa. Hewlett Packard 1090, Methode: Gradient von 100% PBS-Puffer pH=4 innerhalb von 15 min auf 10% Puffer/90% Acetonitril, Säule: RP18; PBS-Puffer pH=4 steht dabei für eine physiologische Kochsalzlösung, die mit Phosphatpuffer auf pH=4 eingestellt wurde)

Die gemessene Peakfläche der HPLC-Messung wird mit einer Eichgerade auf die Substanzkonzentration umgerechnet. Für die Eichgerade werden 20µl der Stammlösung sukzessiv mit DMSO so verdünnt, daß 5 Konzentrationen von 2.5 mg/l bis 2000mg/l entstehen. Diese Lösungen werden ebenfalls an der HPLC gemessen (Methode s. o.) und die Peakflächen gegen die Konzentrationen aufgetragen.

Die nach dieser Methode bestimmte Löslichkeit der Beispiele 3 und 5 beträgt 176 bzw. 16 mg/l.

2. Bindung der erfindungsgemäßen Verbindungen an ein Adenosin-Transport-Protein aus Kalbs-Kortex

Die Fähigkeit von Substanzen das Adenosinaufnahme-System zu beeinflussen wird erstens durch die Bestimmung der Bindungsaffinität ausgewählter Substanzen zu einem Adenosin-Transportprotein des ZNS und zweitens durch die Bestimmung der hemmenden Wirkung der Substanzen auf die funktionelle Adenosinaufnahme untersucht.

Für den Bindungstest wird eine Membranpräparation des zerebralen Kortex vom Kalb verwendet, welcher den relevanten Adenosintransporter exprimiert. Die Bindungsaffinität (K_i -Wert) wird bestimmt, indem die Verdrängung eines spezifischen, radioaktiv markierten Liganden [Nitrobenzylthioinosin (NBTI)] von der betreffenden Bindungsstelle durch Test-Substanzen gemessen wird. Es handelt sich um die, für den eigentlichen Transportprozess relevante, Bindungsstelle auf dem Transportprotein. Die Bindung von Testsubstanzen in diesem Versuch führt daher zu einer

meßbaren Freisetzung von gebundenem, radioaktiven NBTI, welche die Bestimmung des K_i -Wertes ermöglicht (P.J. Marangos et al., *J. Neurochemistry* 1982, 39, 184-191).

- 5 Die Beispiele 3 und 5 inhibieren die Bindung von NBTI mit jeweils $K_i = 2$ nM.

3. Hemmung der Adenosinaufnahme in Kalbs-Kortex Synaptosomen durch erfindungsgemäße Verbindungen

- 10 Für den funktionellen Adenosinaufnahme-Test wird eine Synaptosomen-Präparation aus dem zerebralen Kortex vom Kalb verwendet, die den betreffenden Adenosin-Transporter exprimiert. Synaptosomen sind zellfreie, funktionell aktive Vesikel, die aus Kortexgewebe unter Einsatz von Scherkräften gewonnen werden und noch die Eigenschaften eines intakten synaptischen Endknöpfchens besitzen. Die Hemm-
- 15 Aktivität (IC_{50} -Wert) wird bestimmt, indem die Hemmung der Aufnahme des spezifischen, radioaktiv markierten „Substrats“ Adenosin in die Synaptosomen gemessen wird (R.P. Shank and W.J. Baldy, *J. Neurochemistry* 1990, 55, 541-550).

Die Beispiele 3 und 5 hemmen die Adenosin-Aufnahme in Synaptosomen mit $IC_{50} = 8$ nM bzw. 14 nM.

20

Die neuroprotektive Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde im Tier-Modell der transienten Okklusion der Mittleren Cerebral-Arterie (tMCA-O) und des Subduralen Hämatoms (SDH) bestimmt.

25

4. tMCA-O

30

Dieses Nagetiermodell (Ratte) imitiert die Pathophysiologie und cerebrale Pathologie des Schlaganfalls bzw. Durchblutungsstillstands (Embolisation, Thrombose, Vasospasmus, Herzstillstand, rapide u. dramatische Blutdrucksenkung, hoher Blutverlust, usw.) mit nachfolgender Rezirkulation beim Menschen (Modifiziert nach: Tsuchida R. et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997, 17, 1066-1073).

Unter Allgemeinnarkose (Inhalationsnarkose mit Isofluran) werden die Haare im unteren vorderen Halsbereich abrasiert, bei Rückenlage der Kopf fixiert, die Haut desinfiziert und im Halsbereich mittig entlang der Trachea geöffnet. Die rechte seitliche Halsmuskulatur wird längs stumpf durchtrennt und zusammen mit der Haut auf die Seite gezogen (Wundhaken), so daß die Arteria carotis communis deutlich sichtbar ist. Die Arteria carotis communis wird in Richtung Kopf freipräpariert, bis sie sich in die Arteria carotis interna und Arteria carotis externa teilt. Mit Hilfe von chirurgischem Nahtmaterial werden die Arteria carotis communis (nahe des Brustbereiches) und Arteria carotis externa abgebunden. Die Arteria carotis interna wird mit einer Mikroklemme temporär verschlossen. Nach Öffnung der Arteria carotis communis wird ein Nylon Monofilament mit abgerundeter Spitze und einem 1 cm langen Siliconzylinder durch die Arteria carotis communis dann nach Öffnen der Mikroklemme über die Arteria carotis interna vorgeschoben um den Abgang der Mittleren Cerebralen Arterie (Arteria cerebri media) zu verschließen. Mit zwei temporären Fadenschlingen wird das Filament in der Arteria carotis interna fixiert. Nach einer Stunde wird das Filament herausgezogen, und die Arteria carotis interna sowie Arteria carotis communis oberhalb der Öffnung abgebunden. Die Blutzufuhr erfolgt durch das contralaterale Gefäßsystem.

Die Substanzapplikation beginnt direkt mit dem Beginn der Reperfusion. Die Operationswunde wird chirurgisch versorgt. Während der Operation und der Substanzapplikation (Infusion) wird die Körpertemperatur durch eine Wärmeplatte konstant gehalten.

Nach 2 Tagen post-operativer Überlebenszeit wird das Volumen des cerebralen Infarktes mit Hilfe eines computerunterstützten Bildanalysesystems an vorgefertigten histologischen Schnittserien des Gehirns bestimmt. Die Infarktgröße wird nach Cortex, Striatum, Hippocampus und sonstigen Hirngebieten differenziert ausgewertet.

Bei einer Dosis von 0,001 mg/(kg x h) (i.v. Infusion) reduzieren die Beispiele 3 und 5 das Infarktvolumen um 81 bzw. 91% im Vergleich zu Kontrolltieren.

5. Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)

5

Dieses Nagetiermodell (Ratte) imitiert die Pathophysiologie und cerebrale Pathologie des stumpfen Schädel-Hirn-Traumas mit subduraler Blutung und Entwicklung eines subduralen Hämatoms beim Menschen (Miller J.D. et al., *Neurosurgery* 1990, 27, 433-439).

10

Unter Anästhesie wird den Tieren einseitig subdural Eigenblut injiziert. Unter dem Hämatom bildet sich ein Infarkt. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p.). Die Bestimmung der Infarktgröße erfolgt wie beim Modell der transienten focalen Ischämie bei der Ratte (tMCA-O) beschrieben.

15

Bei einer Dosis von 0,001 mg/(kg x h) (i.v. Infusion) reduzieren die Beispiele 3 und 5 das Infarktvolumen um 30 bzw. 45% im Vergleich zu Kontrolltieren.

20

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragées, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,0001 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,0001 bis 1,0 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

25

30

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung

von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

5 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

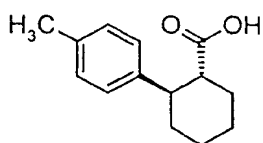
10 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,00001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,0001 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Ausgangsverbindungen

Beispiel 1A

5 **(1*R*, 2*R*)-2-(4-Methyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure**



10 Racemische (1*R**,2*R**)-2-(4-Methyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure wurde analog dem in US-A-5,395,840, Spalte 16, beschriebenen Verfahren hergestellt. Das erhaltene racemische Material wurde nach folgender Vorschrift in die Enantiomeren getrennt:

15 Die racemische Säure (415 g; 1,9 mol) und Triethylamin (96,2 g; 0,95 mol; 131,8 mL) wurden in einem Gemisch aus THF (2,7 l) und Wasser (5,3 l) suspendiert. S-(-)-Phenethylamin (115,2 g; 0,95 mol) wurde bei 60 °C tropfenweise hinzugefügt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Das Gemisch wurde 2 h bei 60 °C gerührt und anschließend mit einem Eisbad gekühlt. Dieser Niederschlag wurde abgesaugt und enthielt überwiegend das Phenethylaminsalz des (1*S*,2*S*)-Enantiomers. Das Filtrat wurde mit
20 konz. HCl angesäuert und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Ausb.: 202,4 g (28%) eines mit dem (1*R*, 2*R*)-Isomer angereicherten Enantiomerengemisches.

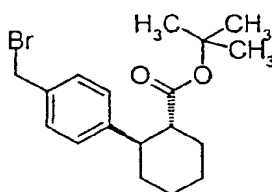
25 Dieses Gemisch wurde wie oben beschrieben mit R-(+)-Phenethylamin behandelt, um das gewünschte Enantiomer als Salz zu fällen. Die farblosen Kristalle wurden abgesaugt und aus Acetonitril/Methanol (6:1) umkristallisiert. Die Röntgenstrukturanalyse dieser Kristalle ergab die (1*R*, 2*R*)-Konfiguration. Ausb. 136,9 g (46%).

Nach der Aufarbeitung (s.o.) wurden 89 g (1*R*, 2*R*)-2-(4-Methylphenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure erhalten.

Beispiel 2A

5

(1*R*,2*R*)-2-(4-Bromomethyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert-butylester:

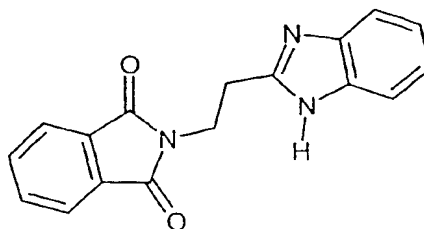


- 10 Das Zwischenprodukt wurde in Analogie zur Vorschrift für das Racemat (US 5395840, Spalte 17) hergestellt. Zur Aufreinigung wurde das erhaltene Gemisch mit Dichthylether verrührt.

Beispiel 3A

15

2-(2-Phthalimidylethyl)-benzimidazol



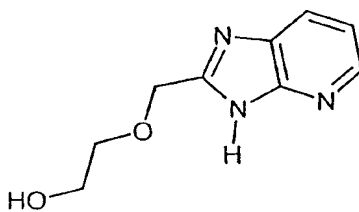
- 20 2-Aminoethylbenzimidazol-Dihydrochlorid (*Bull. Soc. Chim. Fr.* 1991, 128, 255-259; 2,34 g, 10 mmol), Phthalsäureanhydrid (1,63 g, 11 mmol) und Triethylamin (2,79 mL, 20 mmol) wurden über Nacht in Chloroform (25 mL) zum Rückfluß erhitzt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Essigester verdünnt und abfil-

triert. Das Filtrat wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, Puffer (pH=7) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Chromatographie (Dichlormethan:Methanol 10:1, $R_f=0,4$) lieferte 2,08 g 2-(2-Phthalimidyethyl)-benzimidazol (71,4% der Theorie) als farblosen Schaum. MS(DCI, NH_3)=292 ($\text{M}+\text{H}^+$). $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 3,15 (2 H, t); 4,0 (2 H, t); 7,05-7,2 (2 H, m); 7,4-7,5 (2 H, m); 7,8-7,9 (4 H, m); 12,4 (1 H, br s).

Im weiteren Verlauf der Synthese wird nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften A, B und C wie unten angegeben verfahren und in einem letzten Schritt wie weiter unten beschrieben die Phthalimidgruppe abgespalten.

Beispiel 4A

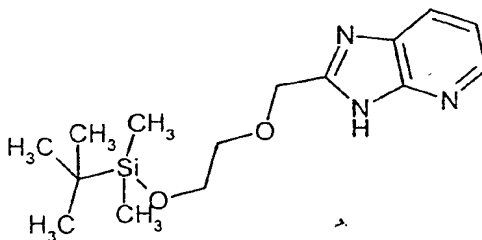
2-(2-Hydroxyethoxymethyl)-pyrido[2,3-*d*]imidazol



1,4-Dioxan-2-on (6,13 g, 60 mmol) und 2,3-Diaminopyridin (5,46 g, 50 mmol) wurden am Wasserabscheider während 10 h in Mesitylen (100 mL) auf Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Mesitylen abdekantiert und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 9:1) gereinigt (Ausbeute: 8,47 g, 87% der Theorie).

MS(DCI)=194 ($\text{M}+\text{H}$, 100%); $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 3,78 (2 H, m); 3,89 (2H, m); 4,91 (2 H, s); 5,3 (1 H, s); 7,18 (1 H, dd); 7,95 (1 H, d); 8,43 (1 H, dd); 12,7 (1 H, br s).

Beispiel 5A

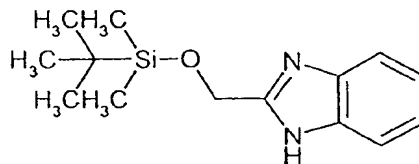
2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethoxymethyl]-pyrido[2,3-*d*]imidazol

5

8,4 g (43,48 mmol) 2(2-Hydroxyethoxymethyl)-(pyrido-[2,3-*d*]-1*H*-imidazol) und 4,84 g (47,82 mmol) Triethylamin wurden in 120 mL DMF gelöst und mit 7,21 g (47,8 mmol) TBDMS-Chlorid versetzt, wobei sich das Gemisch auf ca. 40 °C erwärmte. Nach dem noch 2 h bei Raumtemp. gerührt wurde, goß man das Gemisch auf Wasser, wobei das Produkt kristallin anfiel. Man saugte es ab, wusch mit wenig Wasser nach und trocknete im Hochvakuum. ¹H-NMR(DMSO-*d*₆): 0,02 (6H, s); 0,83, (9H, s); 3,52 (2 H, t); 3,75 (2H, t); 4,73 (2 H, s); 7,18 (1 H, dd); 7,90 (1 H, dd); 8,43 (1 H, dd); 12,9 (1 H, br s).

15

Beispiel 6A

2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-benzimidazol:

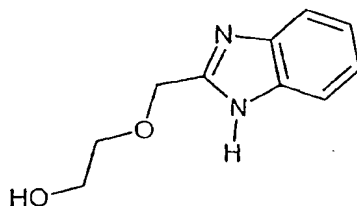
20

Zu einer Lösung aus 2-Hydroxymethylbenzimidazol (1,48 g, 9,95 mmol) in DMF (30 mL) wurde bei Raumtemperatur Triethylamin (2,27 mL, 16,3 mmol) und TBDMS-

Chlorid (1,65 g, 10,95 mmol) gegeben. Nach 3,5 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen, mit Diethylether extrahiert, und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan:Essigester 2:1, $R_f=0,35$) lieferte 2,52 g 2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethylbenzimidazol (97% der Theorie) als bräunliches Pulver. MS(DCI, NH_3)=263 ($\text{M}+\text{H}^+$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,00 (6 H, s); 0,80 (9 H, s); 4,75 (2 H, s); 7,0-7,1 (2 H, m); 7,4-7,5 (2 H, m); 12,15 (1 H, br s).

Beispiel 7A

2-(2-Hydroxyethoxymethyl)-benzimidazol:



1,4-Dioxan-2-on (2,04 g, 20 mmol) und 1,2-Diaminobenzol (2,16 g, 20 mmol) wurden am Wasserabscheider während 10 h in Mesitylen (150 mL) auf Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurden die beim Abkühlen entstandenen Kristalle abgenutscht (2,94 g, 77% der Theorie). R_f (Dichlormethan:Methanol 10:1) =0,45, MS(EI)=192 (M^+ , 20%), 148 (20%), 147 (40%), 132 (100%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 3,6 (4 H, s); 4,65 (1 H, s); 4,7 (2 H, s); 7,1-7,2 (2 H, m); 7,45 (1 H, d); 7,55 (1 H, d); 12,4 (1 H, br s).

Allgemeine Vorschrift zur Alkylierung [A]:

In einem typischen Ansatz wurde bei 0°C Natriumhydrid (6,3 mmol) zu einer Lösung des Imidazols der allgemeinen Formel (III) (6 mmol) in trockenem DMF (30 mL) gegeben. Nach 30 min bei Raumtemperatur und 30 min bei 40°C wurde bei 0°C die Verbindung der allgemeinen Formel (II) (6,3 mmol) zugegeben und das

Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde daraufhin durch Zugabe von Wasser abgebrochen, mit Diethylether extrahiert, und die organische Phase anschliessend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan:Essigester) wurde Produkt in 60-70% Ausbeute erhalten.

Allgemeine Vorschrift zur Esterspaltung [B]:

In einem typischen Ansatz wurde bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (5 mL) zu einer Lösung aus Ester der allgemeinen Formel (IV) (T= *tert*-Bu; 1,5 mmol) in Dichlormethan (5 mL) gegeben. Nach 2 h wurde auf 0°C gekühlt, mit wässriger Natriumhydroxidlösung (ca. 30 mL, 2 M) auf pH=2 gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat lieferte nach Einengen die Verbindung der allgemeinen Formel (V).

Allgemeine Vorschrift zur Amidbildung [C]:

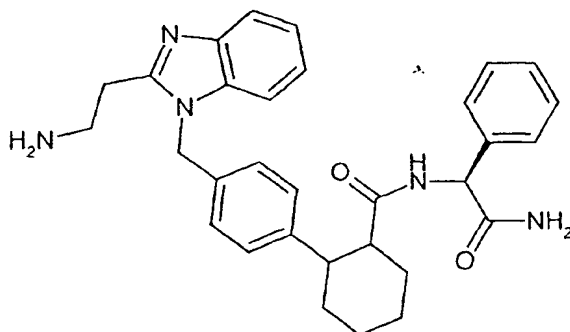
Eine Suspension aus Säure (V) (4 mmol), (*S*)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid (4,2 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (4,4 mmol), EDC-Hydrochlorid (4,8 mmol) und Triethylamin (12 mmol) in Dichlormethan (40 mL) wurde während 24-48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Dichlormethan (z.T. mit Methanol) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat (oder Magnesiumsulfat) getrocknet und chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol). Es wurde gewünschtes Produkt in 60-80% Ausbeute erhalten.

Analog kann nach Vorschrift C statt Phenylglycinamid Phenylglycinol eingesetzt werden.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

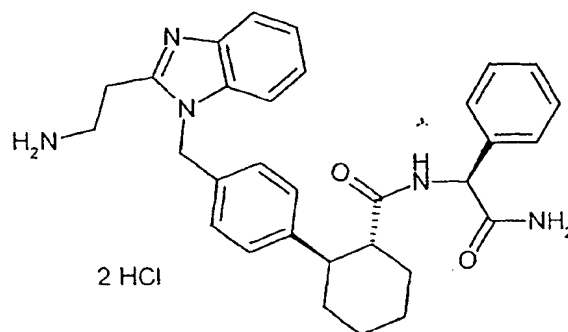
- 5 (S)-N-((1*R**, 2*R**)-{4-[2-(2-Aminoethyl-benzimidazol-1-yl)methyl]phenyl}-cyclohex-2-yl-carbonyl)-phenylglycinamid



- 10 Zu einer Suspension aus (2*S*)-N-[(2*R**)-(4-{2-(2-Phthaloylaminoethyl)-benzimidazol-1-yl-methyl}-phenyl)-cyclohexyl-(1*R**)-carbonyl]-phenylglycinamid (hergestellt nach den allgemeinen Vorschriften [A - C] aus der Verbindung des Beispiels 3A und dem Racemat von Beispiel 2A gemäß US-A-5,395,840, Example IV; 500 mg, 0,78 mmol, Diastereomerengemisch) in Ethanol (25 mL) wurde Hydrazinhydrat (0,38 mL,
- 15 7,82 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Salzsäure (1 M) auf pH=2 gestellt und eingeeengt. Extraktion zwischen 10% wässriger Natriumbicarbonatlösung und Dichlormethan, Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan: Methanol:konz. wässriger Ammoniak 100:13:1,3, R_f(10:1:0,2)=0,1) lieferte die Titelver-
- 20 bindung (292 mg, 72%, Diastereomerengemisch) als gelbliches Pulver. MS(DCI, NH₃)=510 (M+H⁺). ¹H-NMR(DMSO-d₆): 1,2-1,5 (4 H, m); 1,6-1,9 (4 H, m); 2,0 (2 H, br s); 2,6-3,0 (6 H, m); 5,1-5,2 (A:1 H, d; B:1 H, d); 5,4-5,5 (A:2 H, s; B:2 H, s); 6,85-7,0 (4 H, m); 7,1-7,3 (7 H, m); 7,4-7,5 (1 H, m); 7,55-7,65 (4 H, m); 8,05-8,15 (A:1 H, d; B:1 H, d).

Beispiel 2

5 (S)-N-((1R, 2R)-{4-{[2-(2-Aminoethyl)-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl}-cyclohex-1-yl-carbonyl}phenylglycinamid dihydrochlorid



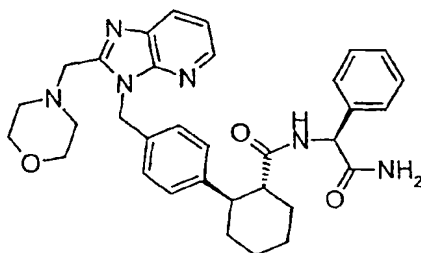
10 Chromatographische Trennung des Eduktes von Beispiel 1 (Kieselgel, Methylenchlorid: Methanol) lieferte diastereomerenreines (S)-N-((1R, 2R)-2-{4{2-[2(Phthaloyl-amino)-ethyl]-benzimidazol-1-yl}methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl-carbonyl)-phenylglycinamid, das analog Beispiel 1 entschützt wurde und dann in einer möglichst geringen Menge Dichlormethan vollständig in Lösung gebracht und mit etwa 2 Äquivalenten 1M-HCl in Diethylether behandelt und eingeeengt wurde.

15 Gef.: C 64,21 H 6,58

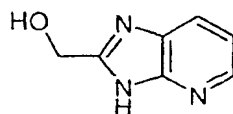
Ber.: C 63,91 H 6,49

Beispiel 3

20 (S)-N-(((1R, 2R)-{4-{2-[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1H-pyrido[2,3-d]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl)carbonyl)-phenylglycinamid



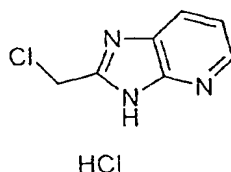
a) 2-Hydroxymethyl-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol



5

2,3-Diaminopyridin (54,6 g; 0,5 mol) und Glykolsäure (38 g; 0,5 mol) wurden in 700 mL Mesitylen am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hatte. Anschließend wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und 15 min in 800 mL Wasser unter Zusatz von Aktivkohle gekocht. Nachdem die Suspension heiß filtriert und wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, fielen farblose Kristalle aus, die abgesaugt und getrocknet wurden. Ausbeute: 56,4 g (75%).

b) 2-Chlormethyl-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol Hydrochlorid:



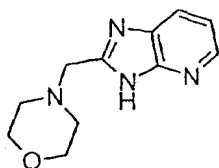
Die Verbindung aus Beispiel 3a (14,9 g; 100 mmol) wurde in 25 mL Ethanol suspendiert und ein trockener HCl-Strom bis zur Sättigung eingeleitet. Das erhaltene Hydrochlorid wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausb. 18,1 g (100%).

20

Dieses wurde in 100 mL Chloroform suspendiert und mit 35 mL Thionylchlorid versetzt. Anschließend wurde das Gemisch 24 h unter Rückfluß erhitzt, dann heiß filtriert und der Niederschlag mit Chloroform gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausb. 18,9 g (92%).

5

c) 2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol):

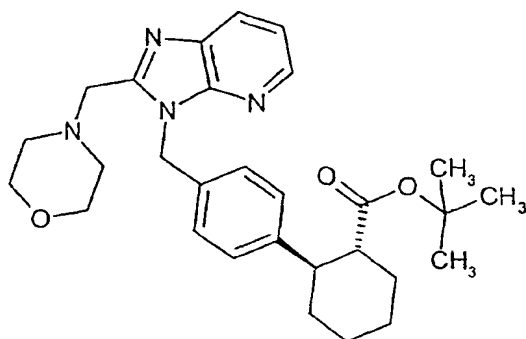


10 Die Verbindung aus Beispiel 3b (13,7 g; 67 mmol) und Morpholin (28,6 g; 328 mmol) wurden 3 h unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mit Natriumhydrogenkarbonatlösung aufgenommen. Diese Suspension wurde 15 min unter Zusatz von Aktivkohle gekocht und anschließend heiß filtriert. Nachdem das Gemisch eingeeengt wurde, reinigte man das entstandene Produkt durch

15 Säulenchromatographie (Kieselgel (70-230 mesh ASTM); Eluent: 100:30:1 Essigester/ Ethanol/ Triethylamin). Das Produkt kann aus Essigester/Hexan umkristallisiert werden.

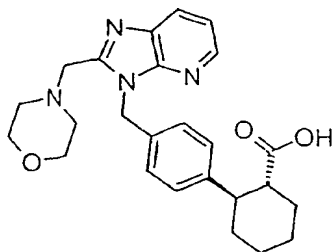
d) (1*R*, 2*R*)-{4-{[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure-*tert*-butylester

20



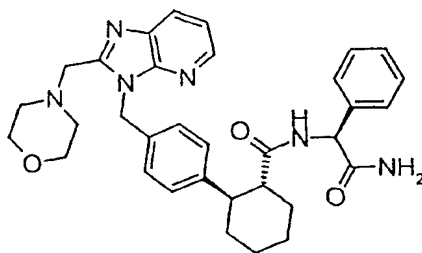
Eine 60%ige Suspension von Natriumhydrid in Öl (2 g; 51,6 mmol) wurde unter Argon in 150 mL DMF suspendiert und die Verbindung aus Beispiel 3c (9,5 g; 43,5 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 30 min auf 50 °C erwärmt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Anschließend wurde auf Raumtemperatur gekühlt und die Verbindung aus Beispiel 2A (17,3 g; 44 mmol) hinzugefügt, wonach das Gemisch 20 h bei Raumtemp. gerührt wurde. Die entstandene klare Lösung wurde im Hochvakuum eingedunstet und der Rückstand mit Dichlormethan/ Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wurde anschließend durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel (70-230 mesh ASTM); Eluent: 100:4 Dichlormethan/ Methanol) Ausb. 10 g (47%) eines braunen, viskosen Öls.

e) (1*R*, 2*R*)-2-{4-[[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol-1-yl]methyl}phenyl}cyclohexan-1-carbonsäure



Die Verbindung aus Beispiel 3d (10 g; 20,4 mmol), 120 mL Dichlormethan und 100 mL Trifluoressigsäure wurden 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Gemisch unter Kühlung mit konz. Natronlauge neutralisiert, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt. (Eluent: Dichlormethan/ Methanol 100:6) Ausb. 7,3 g (80%) eines farblosen amorphen Festkörpers.

f) (S)-N-{{{(1R, 2R)-2-{4-{[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1H-pyrido[2,3-d]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid



Gemäß dem allgemeinen Verfahren [C] wurde die Verbindung von Beispiel 3e (1,4 g; 3,22 mmol) unter Zusatz einer Spatelspitze DMAP (4-Dimethylaminopyridin) umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde das Produkt mit Dichlormethan extrahiert und durch Säulenchromatographie gereinigt (Dichlormethan/ Methanol 100:6) Ausb. 1,7 g (93%) eines blaßgelblichen Pulvers.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃) δ[ppm]: 1,25-1,5 (3H; br m), 1,62 (1H; dq), 1,8 (3H; m), 1,94 (1H; dd), 2,31 (1H; dt), 2,42 (4H; br m), 2,67 (1H; dt), 3,61 (6H; m), 5,21 (1H; d), 5,49 (1H; br s), 5,63 (2H; d+d), 5,72 (1H; br s), 6,41 (1H; d), 6,82 (2H; d), 6,92 (2H; d), 6,98 (2H; d), 7,13 (2H; t), 7,18 (1H; t), 7,23 (1H; dd), 8,03 (1H; d), 8,42 (1H; d)

MS (DCI/NH₃)[m/z]: 567 (100, M+H)

Beispiel 4

(S)-N-{{{(1R, 2R)-{4-{2-[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1H-pyrido[2,3-d]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl)carbonyl}-phenylglycinamid Hydrochlorid

5

Die Verbindung von Beispiel 3 wurde in einer möglichst geringen Menge Dichlormethan vollständig in Lösung gebracht und mit etwa 2 Äquivalenten 1M-HCl in Diäthylether behandelt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt [Fp. 158°C (Zers.)].

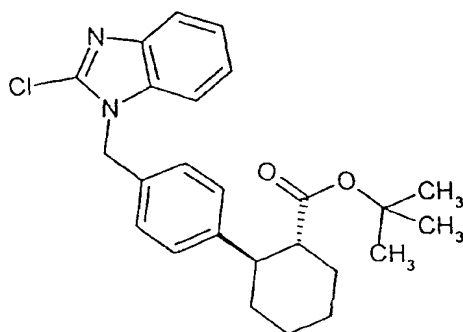
10

Beispiel 5

(S)-N-{{{(1R, 2R)-2-{4-[[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl]-phenyl}-cyclohex-1-yl)carbonyl}-phenylglycinamid

15

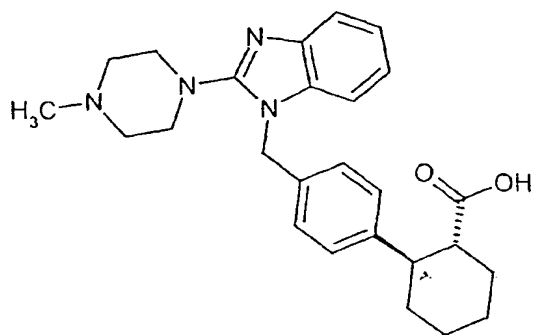
a) (1R, 2R)-2-{4-[(2-Chloro-benzimidazol-1-yl)methyl]-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure-*tert*-butylester



20

Entsprechend allgemeiner Vorschrift [A] wurde die Titelverbindung aus 2-Chloro-benzimidazol und der Verbindung aus Beispiel 2A hergestellt [R_f (Cyclohexan:Essigester = 1:1) = 0,85].

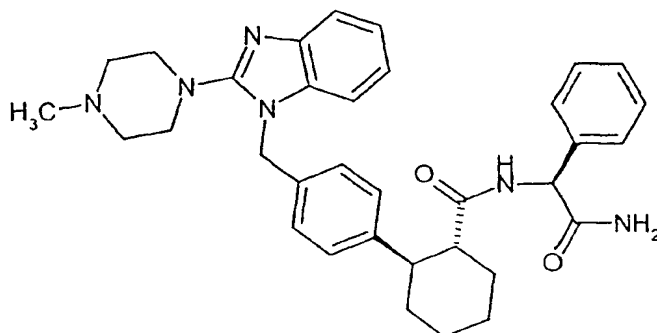
- b) (1*R*, 2*R*)-2-{4-[[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl]-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure



5

Eine Lösung der Verbindung von Beispiel 5a (34,0 g, 56,0 mmol) in N-Methyl-piperazin (77,7 mL, 700 mmol) wurde über Nacht auf 100°C erhitzt, anschliessend eingengt und chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol=20:1 bis 10:1, R_f (10:1)=0,32). Es wurden 32,0 g (1*R*, 2*R*)-2-{4-[[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl]-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure -*tert*-butylester erhalten, die über Nacht bei Raumtemperatur mit Salzsäure (180 mL, 6 M) zur Reaktion gebracht wurden. Waschen des Reaktionsgemisches bei pH=7 mit Dichlormethan, Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol 5:1, R_f =0,13) lieferte 19 g (78% der Theorie über 2 Stufen) der Titelverbindung. MS(ESI)=433 ($M+H^+$). 1H -NMR(DMSO- d_6): 1,35-1,5 (4 H, m); 1,65-1,8 (3 H, m); 1,9-2,0 (1 H, m); 2,2 (3 H, s); 2,4-2,5 (5 H, m); 2,6-2,7 (1 H, m); 3,15 (4 H, ψ t); 3,4 (1 H, very br s); 5,2 (2 H, s); 7,0-7,2 (7 H, m); 7,4, (1 H, d).

- 20 c) (*S*)-N-{{(1*R*, 2*R*)-2-{4-[[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl]-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid



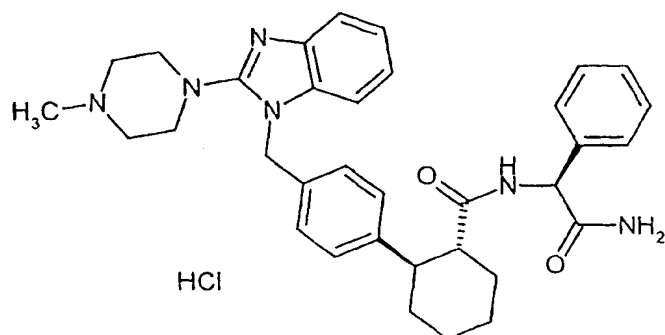
Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 5b (19 g, 43,9 mmol), (*S*)-Phenyl-
 glycynamid-Hydrochlorid (8,61 g, 46,1 mmol), 1-Hydroxybenztriazol (7,68 g, 48,3
 5 mmol), EDC-Hydrochlorid (9,68 g, 50,5 mmol) und Triethylamin (24,5 mL, 175,7
 mmol) in Dichlormethan (1000 mL) wurde über das Wochenende bei Raumtempe-
 ratur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Dichlormethan/Methanol extra-
 hiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der leicht gelbliche Festkör-
 per wurde in Dichlormethan/Methanol (10:1, 220 mL) verrührt, die saubere Titelver-
 10 bindung wurde abgenutscht und bei 40°C am Vakuum getrocknet (14,5 g, 59%). R_f
 (Dichlormethan:Methanol 10:1)=0,30. MS(DCI, NH_3)=565 ($M+H^+$). 1H -
 NMR(DMSO- d_6): 1,2-1,5 (4 H, m); 1,6-1,85 (4 H, m); 2,2 (3 H, s); 2,45 (4 H, ψ t);
 2,65 (1 H, br t); 2,8 (1 H, td); 3,15 (4 H, ψ t); 5,15 (1 H, d); 5,2 (2 H, s); 6,9 (2 H, d);
 6,95-7,2 (11 H, m); 7,45 (1 H, d); 7,6 (1 H, br s); 8,0 (1 H, d).

5

Beispiel 6

(*S*)-N-(((1*R*, 2*R*)-2-({2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl}methyl)-
 phenyl)-cyclohex-1-yl)carbonyl)-phenylglycinamid Hydrochlorid

20



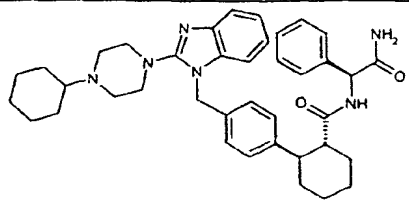
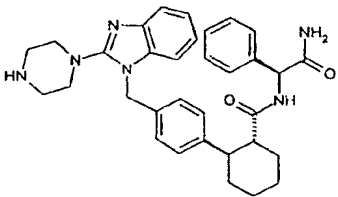
Die Verbindung von Beispiel 5 (100mg, 0,177 mmol) wurde in Dichlor-
methan/Methanol (2,5:1; 5mL) gelöst und mit 1M-HCl/Diethylether (0,177 mmol)
5 versetzt, 5 min gerührt und dann in der Kälte am Vakuum eingeeengt. Die Titelver-
bindung wurde als farbloses Pulver (106 mg) erhalten. Fp 200°C (Zers.).

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Beispiele 7 bis 10 wurden analog Bei-
spiel 5 unter Verwendung der entsprechend substituierten Piperazine hergestellt.

10

Tabelle 1:

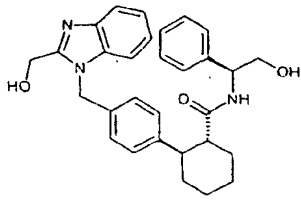
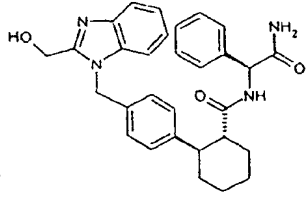
Bsp.-Nr.	Struktur	R _f *
7		0,3 (10:1:0)
8		0,3 (10:1:0,1)

Bsp.-Nr.	Struktur	R _f *
9		0,4 (10:1:0,1)
10		0,3 (10:1:0,1)

* CH₂Cl₂:Methanol:konz. Ammoniak

Die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführten Beispiele 11 und 12 werden ausgehend
 5 von der Verbindung aus Beispiel 6A nach den allgemeinen Vorschriften A, B und C
 hergestellt.

Tabelle 2:

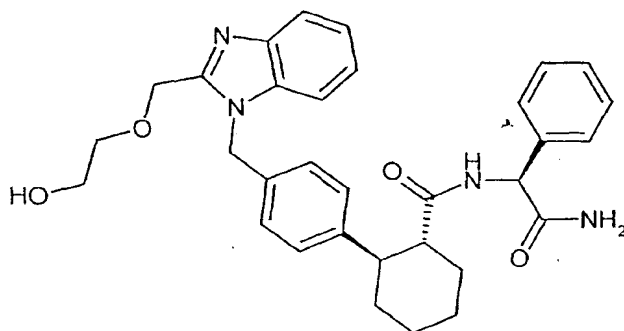
Bsp.-Nr.	Struktur	R _f *
11		0,4 (10:1)
12		0,35 (10:1)

10

* CH₂Cl₂:Methanol

Beispiel 13

(S)-N-{{{(1*R*, 2*R*)-2-{4-[[2-(2-Hydroxyethoxy)methyl]-benzimidazol-1-yl)methyl]-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid



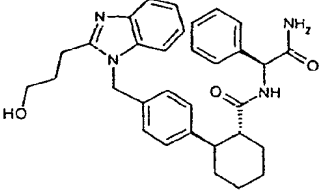
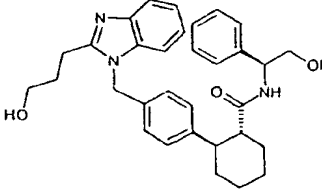
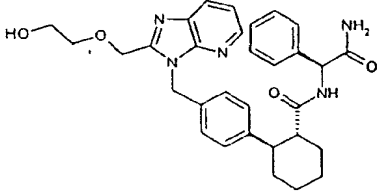
Ausgehend von der Verbindung des Beispiels 7A, das analog zur Beispiel 6A mit TBDMS-Chlorid silyliert wird und anschließend nach allgemeiner Vorschrift A, B und C umgesetzt wird, wird die Titelverbindung erhalten.

R_f (Dichlormethan:Methanol 20:1)=0,20.

MS(ESI)=541 ($M+H^+$). 1H -NMR(DMSO- d_6): 1,2-1,5 (4 H, m); 1,6-1,9 (4 H, m); 2,6-2,7 (1 H, m); 2,75-2,85 (1 H, m); 3,5 (4 H, s); 4,65 (1 H, br s); 4,6 (2 H, s); 5,15 (1 H, d); 5,55 (2 H, s); 6,9 (2 H, d); 6,95-7,2 (10 H, m); 7,45 (1 H, m); 7,6 (1 H, s); 7,65 (1 H, m); 8,05 (1 H, d).

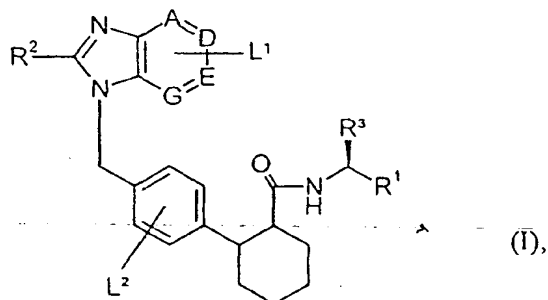
Die in der folgenden Tabelle 3 aufgeführten Beispiele 14 bis 16 werden analog Beispiel 13 aus den entsprechenden Edukten hergestellt.

Tabelle 3:

Bsp.-Nr.	Struktur	R _f CH ₂ Cl ₂ :MeOH: onz. Ammoniak)	MS
14		0,44 (10:1:0)	
15		0,46 (10:1:0)	
16			El: 541 (M+)

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und für CH-Gruppen oder Stickstoffatome stehen,

L¹ und L² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl stehen,

R¹ für die CH₂-OH-Gruppe steht, oder
für einen Rest der Formel CO-NR⁴R⁵ steht,

worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

R² für (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

für (C₁-C₈)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest NR⁶ unterbrochen ist,

5 für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 4- bis 8-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder

10 für einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel NR⁷ und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

15 wobei (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 4- bis 8-gliedrige, gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen Rest NR⁶ unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 4- bis 8-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR⁷ und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch
20 einen Rest der Formel -NR⁸R⁹ substituiert sind,

worin

25 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten,

30 R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten,

oder

5 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR¹⁰ enthalten kann,

worin

10 R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten,

und

15 R³ für einen Phenyl-, Naphthyl-, Pyrimidinyl-, Pyridyl-, Furyl- oder Thienylring steht, wobei die Ringe gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

20

und deren Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

25

wobei

A, D, E und G jeweils für die CH-Gruppe stehen,

30

oder einer der Reste A, D, E und G ein Stickstoffatom bedeutet und die anderen jeweils für die CH-Gruppe stehen,

L^1 und L^2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,

5 R^1 für die $-\text{CH}_2\text{-OH}$ -Gruppe steht, oder
 für einen Rest der Formel $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ steht,

 worin

10 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl bedeuten,

R^2 für $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl steht,
 für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder
15 Schwefelatom oder durch einen Rest NR^6 unterbrochen ist,
 für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 5-
 bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein
 weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder
 für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen
20 Rest der Formel NR^7 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-,
 Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

 wobei $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch
 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein
25 Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 5- bis 7-gliedrige,
 gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff-
 oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, das
 durch einen Rest NR^6 unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 5- bis
 7-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR^7
30 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwe-

felatom enthält, durch eine Hydroxyl-Gruppe und/oder durch einen Rest der Formel $-NR^8R^9$ substituiert sind,

worin

5

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl Hydroxy- (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl bedeuten,

10

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl bedeuten,

oder

15

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR^{10} enthalten kann,

worin

20

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl bedeuten,

und

25

R^3 für einen Phenylring steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist,

30

und deren Salze.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

wobei

5 A, D und E jeweils für die CH-Gruppe stehen,

G für ein Stickstoffatom oder für die CH-Gruppe steht,

10 L¹ und L² für Wasserstoff stehen,

R¹ für die -CH₂-OH-Gruppe steht, oder
für einen Rest der Formel -CO-NR⁴R⁵ steht,

worin

15

R⁴ und R⁵ Wasserstoff bedeuten,

R² für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom
unterbrochen ist, oder

20

für einen 4-R⁷-Piprazin-1-ylrest steht

wobei (C₁-C₄)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom
unterbrochen ist, durch eine Hydroxyl-Gruppe oder durch einen Rest
der Formel -NR⁸R⁹ substituiert ist,

25

worin

R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl bedeuten,

30

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl
oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl bedeuten,

oder

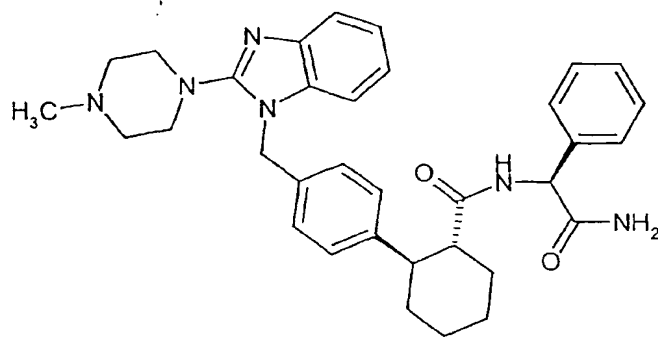
R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinrest bilden,

und

R^3 für einen Phenylrest steht,

und deren Salze.

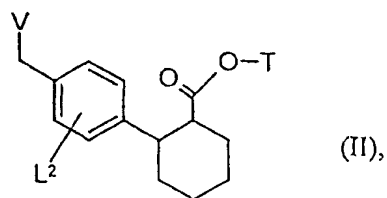
4. (*S*)-N-{{{(1*R*, 2*R*)-2-{4-{[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid



und dessen Salze.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man

[Λ] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

L^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

5

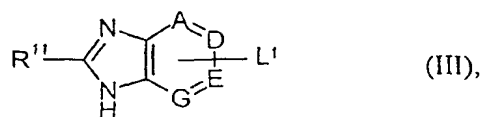
T für (C_1-C_4) -Alkyl, vorzugsweise für Methyl oder tert. Butyl steht,

und

10

V für eine typische Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom steht,

zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



5

in welcher

A, D, E, G und L^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

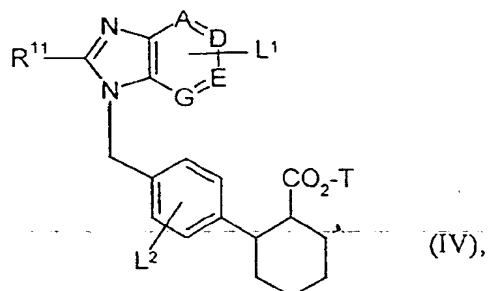
20

und

R^{11} die in Anspruch 1 aufgeführte Bedeutung von R^2 hat, wobei Amino- und Hydroxyfunktionen gegebenenfalls durch typische Amino- bzw. Hydroxyschutzgruppen blockiert sind,

25

in inerten Lösemitteln, in Abhängigkeit der Definition von R^{11} gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

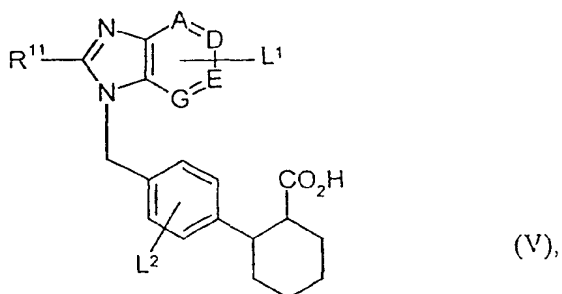


in welcher

R^{11} , A, D, E, G, L^1 , L^2 , und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

in einem nächsten Schritt mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (V)



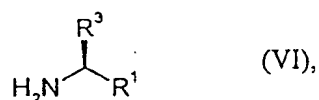
in welcher

R^{11} , A, D, E, G, L^1 und L^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und abschließend nach bekannten Methoden mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

5



in welcher

R¹ und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

10

in inerten Lösemitteln umgesetzt,

und gegebenenfalls im Fall daß R¹¹ eine der oben aufgeführten Schutzgruppen trägt, diese entweder bei der Hydrolyse zu den Säuren (IV) -> (V) oder nach Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) nach üblichen Methoden abspaltet,

15

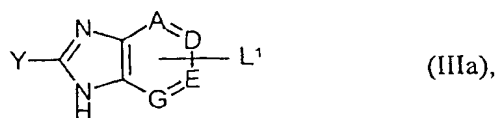
oder

[B] im Fall, daß R² für einen direkt über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen, gesättigten Heterocyclus steht,

20

zunächst die oben aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa)

25



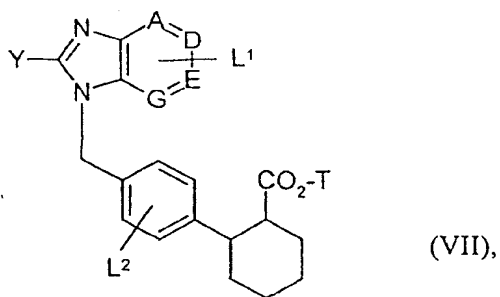
in welcher

A, D, E, G und L¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

Y für Halogen oder Mesyl, vorzugsweise für Chlor, Brom oder Mesyl steht,

in inerten Lösemitteln in die entsprechenden Verbindungen der Formel (VII)



in welcher

Y, A, D, E, G, L¹, L² und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

in einem nächsten Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

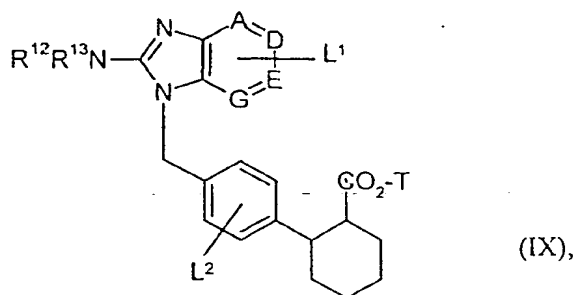


in welcher

R^{12} und R^{13} zusammen mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus gemäß der Definition von R^2 bilden,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

5



in welcher

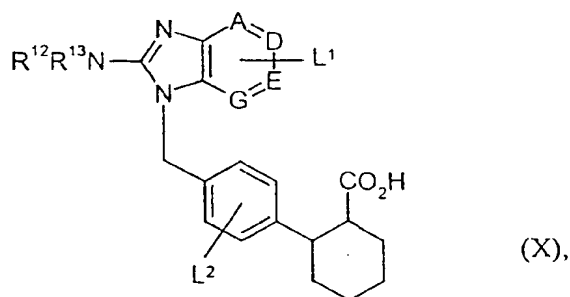
A, D, E, G, L^1 , L^2 , R^{12} , R^{13} und T die oben angegebene Bedeutung haben,

10

umsetzt,

in den nächsten Schritten, wie unter [A] beschrieben durch Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (X)

5



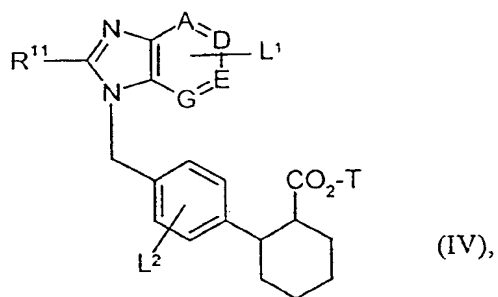
in welcher

A, D, E, G, L^1 , L^2 , R^{12} und R^{13} die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und abschließend nach bekannten Methoden zur Herstellung von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) umgesetzt.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

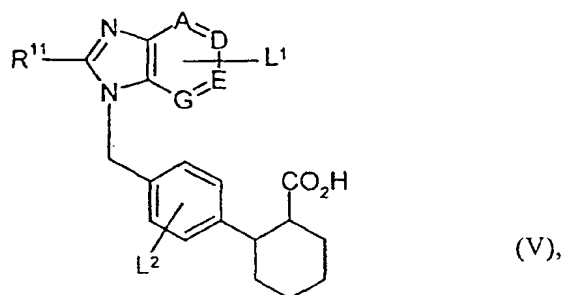


worin

A, D, E, G, L¹, L², R¹¹ und T die in den Ansprüchen 1 und 5 angegebene Bedeutung haben,

und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



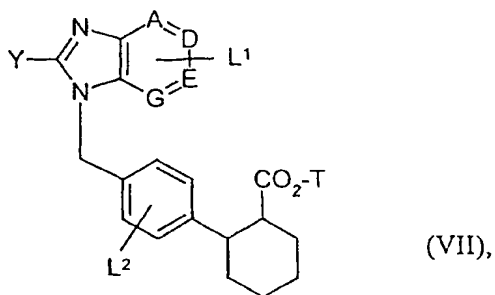
worin

A, D, E, G, L¹, L² und R¹¹ die in den Ansprüchen 1 und 5 angegebene Bedeutung haben,

und deren Salze.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

10



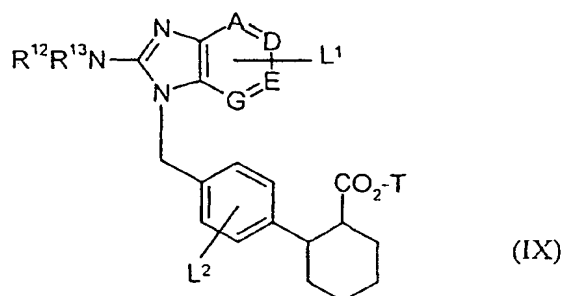
worin

A, D, E, G, L¹, L², Y und T die in den Ansprüchen 1 und 5 angegebene Bedeutung haben,

15

und deren Salze.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

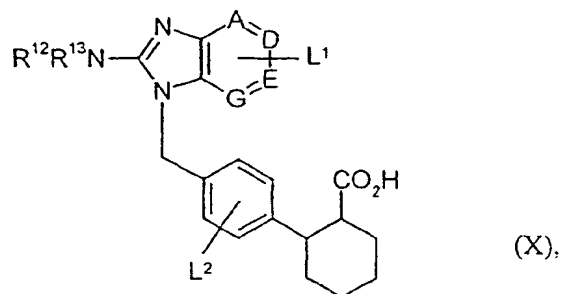


worin

- 5 A, D, E, G, L¹, L², R¹², R¹³ und T die in den Ansprüchen 1 und 5 angegebene Bedeutung haben,

und deren Salze.

- 10 10. Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



worin

- 15 A, D, E, G, L¹, L², R¹¹ und R¹² die in den Ansprüchen 1 und 5 angegebene Bedeutung haben,

und deren Salze.

11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen ungiftigen Träger oder Exzipienten.
5
12. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Arzneimittel in der Behandlung von Menschen und Tieren.
13. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von ischämischen Hirnerkrankungen.
14. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hirn-
15 schlag, Reperfusionsschäden oder Hirntrauma.

Substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide der Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von ischämischen Hirnerkrankungen.

